

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

986

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Ghislaine PASQUIOU, née VIOLOT

Née le 14 septembre 1932, à Hanoï (Tonkin)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**Les rechutes
au cours du traitement des hépatites virales
par les corticoïdes**

Président : M. Ch. DEBRAY, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1960



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Ghislaine PASQUIOU, née VIOLOT

Née le 14 septembre 1932, à Hanoï (Tonkin)

Présentée et soutenue publiquement le

196

Les rechutes
au cours du traitement des hépatites virales
par les corticoïdes

Président : M. Ch. DEBRAY, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FLINCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)



MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	N...
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.)	Anesthésiologie .	VOURC'H (G.)
	COUINAUD (C.)	Bactériologie	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	OLIVIER (G.)		BARBIER (P.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>		CHRISTOL (D.)
	BUSSET (F.)		TOURNIER (P.)
	COUYGOU (Ch.)	Biochimie médicale	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
	ORCEL (L.)		POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
	PAILLAS (J.)		SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie . .	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie .	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie . .	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie . .	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie . . .	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
Obstétrique . . .	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . .	{ BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale . .	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie- Puériculture . .	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie .	{ LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie . . .	{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
Stomatologie . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale	GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch</i>	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MON MARI

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. DEBRAY

Professeur de Clinique Médicale
d'Hydrologie Thérapeutique et Climatologie (Bichat)

*Qui nous a fait le grand bonheur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL CACHIN

*A qui je dois ce travail pour lequel
il m'a aidée avec tant de gentillesse et
d'amabilité.*

INTRODUCTION

Le champ d'application de la corticothérapie dans le traitement des hépatites virales s'est largement étendu au cours de ces dernières années, tout particulièrement depuis l'apparition de la delta-cortisone et des dérivés voisins. On ne discute plus aujourd'hui son indication impérative au cours des formes graves ou prolongées. Par contre, l'extension systématique de cette thérapeutique à toutes les formes d'allure bénigne, de loin les plus fréquentes, demeure un sujet de controverse. C'est là une question d'actualité, étant données la fréquence de cette affection en France et l'importance de sa diffusion épidémique en Afrique du Nord.

Un certain nombre de cliniciens français, parmi lesquels CAROLI, CATTAN, ABLARD, etc., se sont faits les défenseurs de l'emploi systématique du traitement par les corticoïdes en présence de toute hépatite virale. En effet, non seulement la corticothérapie raccourcit de façon très substantielle la durée de l'ictère, non seulement elle améliore très nettement le confort du malade, mais encore elle peut faire espérer la prévention des aggravations tardives et des évolutions cirrhogènes qui grèvent si lourdement le pronostic dans un certain nombre de cas.

Cette attitude est par contre rejetée par d'autres hépatologues français (Ch. DEBRAY, VACHON, etc.) et par la quasi-totalité des auteurs anglo-saxons. Parmi les arguments invoqués en faveur de l'abstention de la corticothérapie dans les formes bénignes habituelles, figure, à côté de la crainte des accidents thérapeutiques, digestifs en particulier, la notion que les corticoïdes favoriseraient les rechutes. Cette notion, affir-

mée à la suite des premières publications américaines sur ce sujet, est admise sans discussion par beaucoup d'auteurs. On en trouvera un écho récent dans les revues générales de HANGER et de SUMMERSKILL consacrées au traitement des hépatites virales. Il s'en faut cependant que cette opinion soit unanime, et les publications sur ce sujet sont assez discordantes. C'est pourquoi il nous a paru intéressant, à l'occasion d'un certain nombre d'observations personnelles, d'entreprendre une étude d'ensemble.

Le but de ce travail sera donc de préciser la fréquence des rechutes au cours des hépatites virales traitées par les corticoïdes, et de situer les conditions cliniques qui favorisent leur survenue.

Nous envisagerons, dans une première partie, les conclusions que l'on peut tirer d'une revue, aussi complète que possible, de la littérature médicale sur ce point particulier. Dans une seconde partie, nous ferons l'exposé de nos observations personnelles. Nous terminerons enfin par un bref chapitre de directives thérapeutiques.

REVUE CRITIQUE DE LA LITTERATURE

La corticothérapie des hépatites a beaucoup évolué depuis les premières publications, qui datent de 1951. L'A.C.T.H., tout d'abord utilisée, s'est assez vite révélée difficile à manier et d'une efficacité relative et inconstante. Les résultats obtenus avec la cortisone furent dans l'ensemble plus satisfaisants, mais il est incontestable que l'apparition de la delta-cortisone (prednisone) et des dérivés voisins a apporté un progrès majeur. Il est donc nécessaire de séparer avec netteté les travaux basés sur l'utilisation de l'A.C.T.H. et de la cortisone, de ceux, plus récents, ayant trait au traitement par la prednisone ou la prednisolone. L'opposition de ces deux groupes de travaux sera, nous le verrons, fructueuse.

— I —

Les rechutes au cours du traitement par l'A.C.T.H. et la cortisone

Le travail initial est celui de COLBERT, HOLLAND, HEISSLER et KNOWLTON (1951). Il concerne 5 cas d'hépatite virale traités par l'A.C.T.H. à la dose quotidienne de 100 mg pendant neuf à vingt et un jours. L'amélioration fut rapide, avec chute précoce de la bilirubinémie, mais on observa dans 2 cas, peu après l'arrêt du traitement, une rechute plus sévère que la maladie initiale. Ces deux rechutes évoluèrent vers la guérison : dans l'une d'entre elles, cette guérison fut obtenue de façon particulièrement rapide par la reprise de l'A.C.T.H.

Dès la première publication sur ce sujet, par conséquent, et malgré le petit nombre de cas traités, la notion de rechute était déjà mise en évidence.

Peu après, RIFKIN, MARKS, HAMMERMAN et BLUMENTHAL (1952) rapportaient 4 cas d'ictère post-transfusionnel traités pendant quelques jours par l'A.C.T.H. Dans un de ces cas, une rechute survenait dès l'arrêt du traitement, curable par la reprise de celui-ci. Les auteurs concluaient à la nécessité d'un traitement prolongé, dont ils donnaient les directives : cinq jours à 100 mg, dix jours à 70 mg, dix jours à 50 mg.

On voit donc poindre déjà la notion du rôle favorisant des traitements à trop faible dose et de la nécessité d'une thérapeutique prolongée.

* *

Le travail fondamental est celui de EVANS, SPRINZ et NELSON (1953). Son retentissement a été important et c'est de lui que date la réputation qu'a la corticothérapie de favoriser les rechutes. Il est donc nécessaire de l'analyser avec soin.

Il comporte deux groupes de malades, les uns traités par l'A.C.T.H., les autres par la cortisone.

1. MALADES TRAITÉS PAR A.C.T.H.

Vingt malades reçurent de l'A.C.T.H., 10 dans les dix premiers jours de l'ictère, 10 autres après le dixième jour. Les doses furent de 100 mg le premier et le second jour, 80 mg les troisième et quatrième, de 60 mg du cinquième au quatorzième, enfin de 40 mg du quinzième au vingt et unième jour.

On nota 4 rechutes (soit un pourcentage très élevé de 20 % des cas), survenues assez paradoxalement toutes les quatre dans le groupe des sujets traités précocement.

Il s'agissait tantôt d'une recrudescence de l'ictère, mesurée par le taux de la bilirubinémie, avec aggravation des tests fonctionnels, en particulier des tests de floculation, survenue en cours de traitement (1 cas), tantôt d'une réapparition des symptômes après arrêt de la thérapeutique (3 cas).

Les délais d'apparition furent en effet les suivants :

- dans un cas, pendant le traitement, alors que l'on procédait à la baisse progressive des doses;
- dans un second cas, juste après l'arrêt du traitement, au vingt et unième jour;
- dans un troisième, dix jours après cet arrêt.

(Dans ces 3 cas, l'ascension de la bilirubinémie fut plus élevée qu'elle ne l'avait été lors du premier épisode);

- enfin, dans la quatrième observation, la rechute se produisit quarante-deux jours après la fin du traitement, mais elle fut anictérique, marquée seulement par une période d'asthénie avec augmentation de volume du foie, et perturbations des tests fonctionnels, en particulier de la rétention de la B.S.P. qui passa de 10 à 25 %.

Notons que toutes ces rechutes furent bénignes et évoluèrent vers la guérison sous l'influence d'une reprise du traitement (1 cas) ou spontanément.

Les auteurs émettent l'hypothèse que les surrénales répondraient moins bien à la sollicitation de l'A.C.T.H. à mesure que le traitement se prolonge, expliquant ainsi l'épuisement rapide de son action. D'ailleurs, dans les cas où cette épreuve a été pratiquée, EVANS et ses collaborateurs notent que l'action de l'A.C.T.H. sur l'éosinophilie a été faible chez ces ictériques. Ils se sont donc adressés à la cortisone dans une seconde série de malades.

2. MALADES TRAITÉS PAR CORTISONE

Dix malades furent traités par la cortisone, par voie intramusculaire, aux doses suivantes : 300 mg le premier jour, 200 mg le second, 100 mg ensuite jusqu'au vingt-cinquième jour, enfin respectivement 75, 50 et 25 mg les trois derniers jours.

Chez ces 10 malades, on observa 2 rechutes (soit encore 20 %) :

La première survint un mois environ après l'arrêt de la cortisone, annoncée par un syndrome général pré-ictérique avec élévation de la

B.S.P. La poussée ictérique fut très marquée, le taux de la bilirubinémie atteignant 396 mg. La guérison fut obtenue sans reprise du traitement.

La seconde rechute est particulièrement intéressante :

Elle apparut en cours de traitement chez un malade qui avait reçu 100 mg de cortisone pendant environ deux semaines. Pendant la première semaine, sa bilirubinémie était tombée rapidement de 95 mg à 22 mg; elle resta stationnaire la semaine suivante, puis remonta à 72 mg, en même temps que réapparaissaient malaise général et anorexie, que le malade accusait une douleur de l'hypocondre droit et que l'on notait une augmentation de volume du foie. La dose de cortisone était alors portée à 150 mg par jour, ce qui amena un soulagement symptomatique rapide et une nouvelle chute de la bilirubinémie. La guérison fut obtenue sans incident, et le traitement arrêté au quarante-neuvième jour.

Cette observation souligne de façon très nette le rôle déterminant de l'insuffisance des doses à l'origine des rechutes, rôle sur lequel nous reviendrons longuement. Tout se passe comme si un traitement insuffisant ne déterminait qu'un « camouflage » transitoire des symptômes, qui réapparaissent par la suite. Cependant cette hypothèse, envisagée par les auteurs, n'est pas retenue par eux de façon formelle.

Ils soulignent le pourcentage très élevé de rechutes (20 %) dans leurs deux séries, et l'opposent à la rareté des mêmes rechutes chez les malades non soumis à la corticothérapie, pourcentage qui ne dépassait pas 1 % sur l'ensemble des 3.000 cas soignés dans leur centre au cours des années précédentes. (Nous discuterons plus loin ce chiffre.) Ils notent par ailleurs la bénignité de toutes ces rechutes.

3. MALADES TRAITÉS PAR CORTISONE ET GAMMA-GLOBULINE

EVANS, SPRINZ et NELSON se demandent si la corticothérapie ne serait pas susceptible, au cours des hépatites virales, de fausser les mécanismes d'immunité en inhibant la formation des anticorps. Pour vérifier cette hypothèse, ils ont, dans une autre série de 22 malades, *associé la cortisone aux injec-*

tions de gamma-globuline. Cette expérience n'a pas été démonstrative, un certain nombre de rechutes ayant été également observées dans cette série.

Un premier groupe de 10 malades fut traité par la cortisone par voie orale pendant sept jours : 300 mg le premier jour, 200 mg le second, puis à doses régulièrement descendantes pour aboutir à 20 mg le septième jour. Ils reçurent 10 cm³ de gamma-globuline le premier jour du traitement, et 10 cm³ le dernier jour.

Un second groupe de 10 malades reçut de la cortisone pendant quinze jours, mais à des doses rapidement dégressives : 75, puis 50, puis 25 mg la seconde semaine. On injecta à ces patients 30 cm³ de gamma-globuline le premier jour, et 20 cm³ le quatorzième.

Enfin, 2 malades reçurent la même quantité de gamma-globuline, mais la cortisone fut poursuivie pendant trois semaines.

Il y eut 2 rechutes dans le premier groupe, et 2 rechutes dans le second, soit toujours le même pourcentage de 20 %. Ces rechutes survinrent à l'arrêt du traitement et furent marquées par un pic de bilirubinémie plus élevé que lors de l'épisode initial. Elles évoluèrent favorablement sans que la cortisone fut reprise.

Critique de la statistique
de EVANS, SPRINZ et NELSON

Le travail de EVANS et ses collaborateurs, qui semble *a priori* défavorable à la corticothérapie, ne démontre en réalité, lorsqu'on l'analyse avec soin, que le rôle nocif de l'insuffisance des doses quant au déterminisme des rechutes.

En ce qui concerne l'A.C.T.H., la valeur de ce traitement dépend essentiellement de la réponse, probablement variable au cours de l'hépatite infectieuse, des surrénales à l'incitation hormonale. Il convient d'ailleurs de noter que l'action de l'A.C.T.H. sur l'ensemble de l'évolution a été faible, la maladie paraissant en moyenne plutôt prolongée dans les cas où le traitement a été commencé tôt, et modérément écourtée dans les cas où il a débuté après le dixième jour. Remarquons au

passage que cette constatation est en contradiction formelle avec tout ce qui a été noté par la suite grâce à l'usage d'une hormonothérapie plus efficace : plus le traitement est précoce, plus il est actif. En définitive, le pourcentage élevé des rechutes témoigne simplement de l'inefficacité fréquente de ce type d'homonothérapie, au cours d'une série d'ailleurs trop brève et particulièrement malheureuse.

En ce qui concerne la cortisone, nous avons vu qu'une des deux rechutes observées dans la première expérimentation met en évidence de façon très précise le rôle de l'insuffisance des doses.

L'expérimentation associant cortisone *per os* et gammaglobuline est également fort démonstrative.

L'insuffisance des doses est évidente dans le premier groupe (nous savons aujourd'hui qu'un traitement de sept jours est beaucoup trop bref) et très vraisemblable dans le second, la posologie ayant été beaucoup trop rapidement dégressive. D'ailleurs, le fait est prouvé par les résultats d'ensemble du traitement, la durée totale de la maladie, par rapport aux groupes de contrôle, n'ayant pas été influencée. Cette durée, par contre, était nettement raccourcie chez les deux malades traités pendant trois semaines.

* *

Nous passerons maintenant plus rapidement en revue un certain nombre de publications ultérieures, consacrées les unes au traitement par l'A.C.T.H., les autres au traitement par la cortisone. Nous allons voir qu'en aucun cas le pourcentage des rechutes n'est aussi élevé que dans la statistique d'EVANS, et que la notion fondamentale de l'insuffisance des doses se retrouve de façon quasi constante.

TRAITEMENT PAR L'A.C.T.H.

1) KIRKEBY, PALMER, ROMCKE et SOLEM (1955) ont traité 38 cas d'hépatite virale par des perfusions intraveineuses

d'A.C.T.H., administrée en goutte à goutte intraveineux, les doses quotidiennes allant de 12,5 à 25 U.I. dans un litre de sérum glucosé à 5 % perfusé en huit heures. La durée du traitement a varié de six à soixante jours (vingt jours en moyenne). Quatre rechutes avec réapparition de l'ictère furent observées après l'arrêt du traitement (soit environ 10 %). Elles furent très transitoires, que le traitement ait été repris (2 cas) ou non. Les auteurs les interprètent comme relevant d'une cessation trop précoce de l'A.C.T.H., alors que le processus aigu de la maladie n'était pas encore jugulé. De fait, dans ces 4 cas avec rechute, le traitement avait été bref.

2) JOHNSON et BENNETT (1955) ont traité 22 cas. Les doses utilisées ont été très faibles : 20 mg par jour les trois premiers jours, puis 10 mg, la durée totale du traitement étant de vingt et un jours. Les auteurs concluent à l'inefficacité de la méthode (ce qui ne paraît pas étonnant étant données les doses mises en œuvre), mais ne signalent aucune rechute. Ils ont cependant noté dans un cas une brève aggravation des tests fonctionnels à l'arrêt de l'A.C.T.H.

3) SBOROV, BLUEMLE, NEEFE et GYORGY (1955) ont traité 49 malades. Leurs schémas de traitement ont été variables : le plus souvent, ils ont administré 20 mg pendant cinq jours, puis 10 mg les cinq jours suivants, enfin 5 mg par jour jusqu'au retour de la bilirubinémie à la normale. Il n'y a eu aucune rechute dans ce groupe.

Indépendamment de cette statistique, SBOROV rapporte un cas de rechute survenue au cours du traitement d'une forme prolongée cholestatique. Il s'agit là d'un fait très particulier, mais intéressant, que nous résumons brièvement :

Un sujet de vingt-deux ans fait une première poussée de jaunisse, qui régresse très lentement, en plusieurs mois. Six mois plus tard, se développe un nouvel ictère, très intense. Le foie est augmenté de volume. La phosphatasémie atteint 20 unités Bodansky. Une intervention exploratrice permet d'affirmer l'intégrité des voies biliaires extra-hépatiques. La biopsie du foie montre l'importance de la stase biliaire avec thrombi,

en même temps que de discrets aspects inflammatoires au niveau des espaces portes. Le traitement par l'A.C.T.H., selon le schéma ci-dessus, entraîne en quinze jours une chute de la bilirubinémie à 42 mg. L'A.C.T.H. est progressivement diminuée, puis suspendue. Une semaine après, la bilirubinémie remonte à 132 mg et les phosphatases à 35 unités. Le malade est ultérieurement mis à la cortisone (200 mg par jour), qui entraîne à son tour une chute de la bilirubinémie à 27 mg. A l'arrêt de la cortisone, six semaines plus tard, survient une nouvelle rechute, avec réascension de la bilirubinémie à 194 mg et des phosphatases à 28 unités.

Cette observation permet de souligner, d'une part la difficulté de la thérapeutique hormonale dans une forme cholestastique traitée tardivement, d'autre part la survenue successive de deux rechutes, alors que la corticothérapie avait été arrêtée avant que le taux de la bilirubinémie soit revenu à la normale.

4) Plus récemment, un auteur scandinave, NAGLO (1959), a repris l'étude du traitement par l'A.C.T.H. sur 50 cas. Il n'envisage pas le problème des rechutes.

TRAITEMENT PAR LA CORTISONE ET L'HYDROSORTISONE

1) HUBER et WILEY (1955) font état d'une importante statistique de 100 cas traités par la cortisone : 50 par voie intramusculaire, 50 *per os*. Les doses étaient de 100 mg intramusculaire ou de 50 mg *per os* la première semaine; elles étaient réduites de moitié la seconde semaine, des doses dégressives étant données par la suite. La durée moyenne du traitement a été de vingt et un jours. Un groupe parallèle de 100 malades témoins a été observé.

Les auteurs ne précisent pas le pourcentage des rechutes, mais signalent avoir observé assez souvent un « phénomène de rebond » à l'arrêt de la corticothérapie, caractérisé par la perte d'appétit, une certaine tendance à la dépression, et parfois une augmentation de volume du foie et une brève réapparition de l'ictère. Ils pensent que ce phénomène est favorisé par l'arrêt brutal du traitement et recommandent en fin de

corticothérapie, des doses progressivement dégressives. Si ces rechutes furent bénignes dans l'ensemble, dans 2 cas cependant des épisodes ictériques successifs aboutirent à une évolution chronique.

Il est logique de penser que les rechutes ont été surtout en rapport avec les doses relativement faibles de cortisone prescrites par les auteurs. Bien qu'ils concluent à l'efficacité de la corticothérapie, il faut d'ailleurs reconnaître que leurs résultats d'ensemble sont assez médiocres, la durée totale de la maladie n'ayant été que peu raccourcie (41,8 jours chez les sujets soumis à la corticothérapie contre 46,5 chez les témoins). Nous retrouvons là un fait noté dans d'autres statistiques : le pourcentage des rechutes est élevé lorsque l'efficacité d'ensemble du traitement est contestable ou modeste.

2) NELSON (1957) rapporte 5 observations d'hépatite sévère traitées par la cortisone, avec une rechute. Cette observation illustre bien l'importance de la posologie. Nous la résumons ci-dessous :

Un sujet de vingt et un ans présente une hépatite très sérieuse, avec ictère intense, anorexie profonde et vomissements. Il est traité par la cortisone au dixième jour de l'évolution. Il reçoit 300 mg les deux premiers jours, 200 mg les deux suivants, 150 mg les deux suivants, puis 100 mg pendant quatre jours. Sous l'effet de ce traitement, l'amélioration est immédiate et rapide, la bilirubinémie chute brusquement. Cependant, au seizième jour du traitement, l'anorexie réapparaît, le foie augmente brusquement de volume, l'ictère s'intensifie à nouveau, la bilirubinémie passant de 40 mg à 124 mg. On reprend aussitôt pendant trois jours une dose quotidienne de 300 mg de cortisone, suivie de 200 mg les trois jours suivants, 150 mg les cinq jours suivants, des doses progressivement dégressives par la suite. Sous l'effet de ce traitement, l'état général se transforme, la chute de la bilirubine est d'abord rapide, puis plus lente vers le taux normal, qui est atteint en fin de cortisonothérapie. Une ponction-biopsie, pratiquée au cent cinquante-cinquième jour, montre un parenchyme hépatique pratiquement normal : il n'y a pas d'hépatite chronique résiduelle.

Dans cette observation, la dose initiale de 300 mg paraît correcte. Mais il faut tenir compte de la sévérité de cette forme et de la date assez tardive du début du traitement (dixième jour). Il apparaît que cette dose initiale de 300 mg a été abaissée prématurément : c'est là la cause de la rechute.

En conclusion de son travail, NELSON signale que, ne pouvant à l'avance prévoir la sévérité évolutive d'une hépatite, il convient, si l'on donne de la cortisone, de le faire à doses suffisantes, et de prolonger le traitement de seize à vingt et un jours.

3) VACHON, VINCENT, ROBERT et GRANDMOTTET (1955) réservent la cortisone aux formes rebelles et prolongées. Ils estiment que le traitement doit être adapté à chaque cas; un traitement court, de sept à dix jours, est souvent suffisant. Mais une rechute est alors possible. Aussi est-il préférable de ne pas cesser trop vite le traitement, et de le prolonger pendant trois ou quatre semaines, en diminuant progressivement les doses.

4) CATTAN (1955) pense également que les rechutes sont dues à des cures trop courtes. Il rappelle à ce propos qu'au cours de la fièvre typhoïde, si l'on suspend l'antibiothérapie dès que se manifeste la défervescence, une rechute se produit inmanquablement. Le phénomène est comparable à ce qui survient au cours de la corticothérapie des hépatites à virus.

5) En Roumanie, FRANCHE (1957), au cours de 40 cas traités par la cortisone à des doses variables, mais en général assez faibles, observe des rechutes dans 5,7 % des cas.

6) ABLARD et LARCAN (1956), sur 21 cas, ont rencontré une seule rechute :

Il s'agit d'un cas traité tardivement, au vingt et unième jour de l'ictère, par 150 mg de cortisone pendant deux jours, puis 100 mg pendant quatre jours. Arrêt du traitement au sixième jour. Huit jours plus tard, la rechute survient. Une seconde cure de cortisone (150 mg par

jour) est alors instituée, dont la durée n'est pas précisée. Elle entraîne une nouvelle chute de la bilirubinémie. Ce malade est revu quatre mois plus tard, anorexique et subictérique, porteur d'un foie augmenté de volume. On fait alors une troisième cure de cortisone, dix jours à 75 mg, puis dix-neuf jours à 50 mg. L'état général est amélioré, le volume du foie redevient normal, mais il persiste des troubles dyspeptiques.

Dans ce cas, toutes les conditions étaient réunies pour favoriser l'apparition d'une rechute : début tardif du traitement, doses trop faibles, cure trop brève. Le second traitement a lui aussi été insuffisant, ce qui explique la récurrence tardive. La bénignité de celle-ci n'est pas certaine. Une ponction-biopsie aurait été nécessaire pour préciser s'il ne persistait pas des lésions d'hépatite chronique.

7) CAROLI et DELATTRE (1956) présentent une trentaine de cas, les uns bénins, les autres sévères, traités par la cortisone, l'hydrocortisone ou la delta-cortisone. On trouve dans leur travail 2 observations de rechutes que nous résumons ci-dessous :

Chez une jeune fille de seize ans, présentant un ictère par hépatite cliniquement et biologiquement typique, un traitement par l'hydrocortisone à la dose quotidienne de 30 mg est mis en œuvre le sixième jour. La ponction-biopsie montre un remaniement scléreux se présentant surtout comme une réaction mésenchymateuse diffuse légère. Il existe par ailleurs de très grosses altérations cellulaires et d'importants infiltrats inflammatoires. Au huitième jour du traitement, il ne persiste qu'un subictère conjonctival. Mais au quatorzième jour, alors que le traitement est poursuivi, apparaît une nouvelle poussée ictérique, avec réactions de floculation toujours très positives. L'ictère continue à foncer, et au dix-septième jour on se décide à monter la dose d'hydrocortisone à 50 mg. Deux jours après, l'ictère a nettement diminué; onze jours après l'augmentation de la dose, il a complètement disparu. Nouvelle ponction-biopsie. Les cellules parenchymateuses ont dans l'ensemble une structure sensiblement normale. La sclérose a presque totalement disparu. Persistance d'infiltrats inflammatoires. Le traitement est arrêté au bout de quarante-quatre jours (dose totale : 1.660 mg d'hydrocortisone).

En résumé, voici encore un exemple typique de rechute apparue en plein cours de traitement, et manifestement liée à une dose d'attaque insuffisante et jugulée par le réajustement de cette dose.

La seconde observation est calquée sur la première :

Femme de soixante et onze ans présentant un ictère prolongé par hépatite, avec tests de floculation franchement positifs, traité au quarante-cinquième jour de la maladie par 40 mg d'hydrocortisone. Cinq jours après, l'ictère a nettement pâli, une crise urinaire survient. Le déjaunissement se poursuit jusqu'au quinzième jour du traitement. Une rechute survient alors. La dose est portée à 60 mg : l'ictère diminue à nouveau, mais le déjaunissement est par la suite très lent.

Dans ce cas, il faut faire intervenir un facteur important, qui joue son rôle à côté de l'insuffisance des doses : c'est la date tardive à laquelle le traitement a été mis en œuvre.

* *

EN CONCLUSION

C'est avec l'A.C.T.H. que les rechutes sont les plus fréquentes. Encore cette fréquence a-t-elle été surestimée à la suite du travail d'EVANS, qui, dans une série particulièrement malheureuse, l'a trouvée de 20 %. Ce chiffre, en effet, ne se retrouve pas dans d'autres statistiques (KIRKEBY et PALMER, SBOROV, JOHNSON). Une étude soigneuse des observations fait ressortir un facteur constant : *l'insuffisance des doses*, soit que la dose quotidienne ait été faible, soit que le traitement ait été précocement interrompu. Il existe d'ailleurs, sur l'ensemble des statistiques, un certain parallélisme entre la fréquence des rechutes et les résultats d'ensemble du traitement à l'A.C.T.H. Lorsque ces résultats sont médiocres (ce qui prouve que la thérapeutique n'a pas été suffisamment énergique), les rechutes sont fréquentes. On ne saurait s'étonner que la thérapeutique par l'A.C.T.H. soit grevée d'un certain nombre de rechutes : en effet, elle implique une réponse satisfaisante des surrénales du malade. Il est possible que cette réponse varie d'un

malade à l'autre, et que parfois l'action stimulante s'épuise rapidement : une certaine inertie des cortico-surrénales peut être envisagée au cours de l'hépatite virale, maladie générale. L'A.C.T.H. n'est donc pas un très bon traitement hormonal de cette affection. Les rechutes observées au cours de son emploi ne doivent pas jeter la suspicion sur la corticothérapie dans son ensemble.

L'emploi de la cortisone et de l'hydrocortisone permet des constatations voisines : l'importance de l'insuffisance des doses à l'origine des rechutes ressort d'une étude précise des observations. Nous avons résumé ci-dessus certaines des plus démonstratives. Toutefois, la cortisone représente un traitement plus efficace et plus maniable que l'A.C.T.H., et les rechutes sont ici déjà moins fréquentes.

Nous allons voir qu'avec la delta-cortisone, traitement indiscutablement bien plus régulièrement efficace que l'A.C.T.H. et la cortisone, les rechutes sont exceptionnelles, lorsque l'hormone est prescrite de façon correcte.

— II —

Les rechutes au cours du traitement par la delta-cortisone et la delta-hydrocortisone

L'ensemble des travaux de ces dernières années a montré la grande efficacité de la delta-cortisone dans l'hépatite virale. CAROLI, en France, y a longuement insisté. De nombreux auteurs l'ont confirmé à l'étranger (SIEDE en Allemagne, SIEGENTHALER en Suisse, FRANZINI en Italie, etc.).

Dans la grande majorité des cas, l'action sur l'ictère est très remarquable : vers le troisième ou le quatrième jour du traitement, apparaît une crise urinaire intense, en même temps que la courbe de la bilirubinémie subit une chute brutale. L'ictère s'atténue rapidement, pour disparaître en huit à quinze jours. La chute de la bilirubinémie correspond bien au réta-

blissement du flux biliaire, car elle va de pair avec une ascension en flèche du stercobilinogène fécal (MAINGUET et CAROLI). Une action aussi spectaculaire n'est pas constante, mais elle est très fréquente : elle a été notée dans 85 % des cas dans la statistique de COLSON et GARNUNG, qui porte sur une série de 100 malades observés en milieu militaire. Dans l'ensemble, la durée de la maladie est très nettement raccourcie : SIEGENTHALER constate que la chute de la bilirubinémie est en moyenne de 25 % au cinquième jour et de 50 % au dixième jour, tandis que dans un groupe de contrôle traité par les méthodes classiques, ces valeurs sont respectivement de 13 et de 27 %. MAINGUET et CAROLI ont également établi des diagrammes comparatifs qui montrent de façon évidente l'importance du raccourcissement de l'évolution sous l'effet de la delta-hydrocortisone. Il est donc prouvé que l'efficacité de ce dérivé hormonal est très nettement supérieure à celle de la cortisone et de l'A.C.T.H. L'analyse des statistiques publiées dans ces dernières années va nous montrer, en parallèle, que les rechutes sont beaucoup moins fréquentes lorsqu'on utilise l'A.C.T.H.

1) MAINGUET et CAROLI (1959) ont traité 90 malades par la delta-hydrocortisone. Leur posologie a été la suivante : la dose d'attaque n'est jamais inférieure à 25 mg par vingt-quatre heures, et exceptionnellement supérieure à 40 mg. Dans les cas traités précocement, la dose quotidienne est ramenée à 20 mg après moins d'une semaine de traitement; celui-ci est ensuite poursuivi à des doses graduellement décroissantes jusqu'à disparition des signes cliniques et biologiques. Ce traitement dure en moyenne quinze à vingt jours; la dose totale oscille entre 350 et 500 mg. Il n'a jamais été nécessaire de terminer la cure de delta-hydrocortisone par des perfusions d'A.C.T.H.

Sur les 90 malades traités, il n'a été observé aucune rechute. C'est là un fait d'autant plus remarquable que cette série ne comprenait pas que des formes bénignes. Certaines de ces hépatites étaient sévères, voire franchement graves.

Il convient de signaler que la précocité du traitement est un élément très important qui favorise hautement son effica-

cité (contrairement aux remarques faites antérieurement par EVANS avec l'A.C.T.H.) : le fait ressort à l'évidence de la statistique de MAINGUET et CAROLI. Ces auteurs cependant n'ont pas observé de rechutes chez les patients traités entre le deuxième et le troisième septénaire de leur ictère (23 cas), non plus que chez ceux qui furent traités après le troisième septénaire (23 cas également). Il y a là cependant un fait intéressant à retenir. Nous aurons l'occasion d'y revenir.

2) COLSON, GARNUNG et HUGONOT (1957) ont traité 100 malades par la delta-cortisone. Ils ont utilisé deux schémas thérapeutiques : un traitement court de dix jours, avec une dose totale de 220 mg, un traitement long de vingt jours, comportant une dose totale de 600 mg. Une seule rechute, bénigne, fut observée quatre jours après l'arrêt de la cure. Les auteurs ne précisent pas si cette rechute survint après un traitement court ou un traitement long. Dans l'ensemble, ces auteurs signalent que les deux types de traitement leur ont donné un résultat sensiblement identique : ils en concluent qu'une thérapeutique assez brève est suffisante. Ces conclusions ne concordent pas avec celles d'autres auteurs : elles sont en désaccord avec certaines de nos observations personnelles. Il convient à ce propos de remarquer que l'épidémie étudiée en milieu militaire par COLSON et ses collaborateurs ne comprenait que des formes bénignes.

Cette réserve faite, le pourcentage de rechutes qu'ils ont observées (1 %) est tout à fait rassurant. Bien plus, sur une série témoin de 200 malades non soumis à la corticothérapie, on a assisté à 7 rechutes (3,5 %). C'est là un fait assez démonstratif, qui tendrait à prouver que non seulement la delta-cortisone ne favorise pas les rechutes, mais bien au contraire qu'elle tend à les prévenir.

3) SIEGENTHALER et ZUBER (1957) ont traité 25 malades par la delta-hydrocortisone. La posologie quotidienne a été de 30 mg et la durée du traitement de quinze jours au minimum, les doses étant progressivement diminuées en fin de traitement. Aucune rechute ne fut observée.

4) CASTELLANA (1956) a traité 20 cas. Il utilise une dose faible (15 mg par jour), mais prolonge le traitement pendant au moins trois semaines. Il a observé une seule rechute : elle survint chez un malade qui avait arrêté son traitement au dixième jour. Quinze jours plus tard, l'ictère réapparaissait. C'est, une fois de plus, la démonstration du rôle favorisant des doses insuffisantes.

5) SIEDE et KAMP (1960) apportent une importante statistique de 140 cas, dont certaines sévères, sans rechutes. Ce résultat favorable a été obtenu grâce à la mise en œuvre de doses particulièrement fortes : 40 à 60 mg pendant les cinq premiers jours, 700 mg au total au cours d'un traitement étendu sur trois semaines au minimum.

6) TOD (1960) a eu l'occasion de prescrire la delta-cortisone au cours d'une épidémie d'hépatite virale observée en milieu militaire, en Afrique du Nord. Il a traité 132 malades avec une posologie dégressive comportant 30 mg la première semaine, 20 mg la seconde, 10 mg la troisième. Il n'y a pas eu de rechutes.

7) En terminant cette revue, il serait intéressant de préciser si des résultats analogues peuvent être obtenus avec un dérivé hormonal plus récemment isolé, et dont la tolérance est très bonne : la triamcinolone. Nous n'avons trouvé qu'un seul travail sur ce sujet, celui d'ORLANDI et MARRI (1959) : il concerne une courte série de 10 cas, traités pendant quinze jours, à des doses quotidiennes de 20, puis de 12 mg. Aucune rechute n'est signalée.

* *

EN CONCLUSION

L'ensemble des travaux récents démontre à l'évidence la très grande rareté des rechutes au cours des hépatites virales traitées à doses suffisantes par la delta-cortisone ou la delta-hydrocortisone. Ces rechutes ne sont pas plus fréquentes que

chez les malades traités par les méthodes classiques. Certaines constatations tendent même à faire admettre que leur fréquence est diminuée sous l'effet du traitement.

Il convient en effet de rappeler, à ce propos, que les rechutes sont loin d'être exceptionnelles au cours de l'hépatite virale en dehors de tout traitement hormonal. Le chiffre de 1 %, avancé par EVANS, SPRINZ et NELSON, et cité plus haut, apparaît bien faible. Il est d'ailleurs en contradiction avec d'autres statistiques, telle celle, récente, de COLSON, qui trouve un chiffre de 3,5 %. Il est certain d'ailleurs que la fréquence de ces rechutes « spontanées » est très variable suivant les épidémies. On sait d'ailleurs qu'elles ne sont pas toujours bénignes, et que certaines peuvent être l'amorce d'une évolution cirrhogène.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Les observations que nous présentons confirment dans l'ensemble les données exposées ci-dessus, c'est-à-dire la rareté des rechutes chez les malades correctement traités par la delta-cortisone d'une part, le rôle nocif des doses insuffisantes et des traitements écourtés d'autre part.

Elles nous permettront cependant de mettre en valeur un point particulier : contrairement à l'ensemble des constatations relevées dans la littérature, il nous est apparu que les rechutes imputables à une posologie insuffisante ne sont pas toujours bénignes.

Notre étude comportera trois chapitres :

- 1° Etude des rechutes au cours d'une série de 60 malades traités en bonne condition par des doses suffisantes de delta-cortisone.
- 2° Observations de malades vus en cours de rechute, après traitement hormonal insuffisant.
- 3° Observations d'hépatite ictérique apparue sous corticothérapie à faibles doses, prescrite en raison d'une autre affection.

— I —

Statistique de 60 malades traités par la delta-cortisone

Notre statistique personnelle comporte 60 hépatites virales traitées de façon systématique par la delta-cortisone dans le service du Docteur M. CACHIN, à l'Hospice de Bicêtre et à

l'Hôpital Lariboisière. La plupart de ces formes affectaient une allure bénigne. Cependant, trois d'entre elles revêtaient à leur début une symptomatologie clinique et biologique sévère.

Voici quel a été le traitement appliqué chez ces malades :

La dose d'attaque était de 30 mg de delta-cortisone (prednisone). Cette dose était poursuivie pendant cinq à six jours. Elle était abaissée à 25 mg la semaine suivante, puis, par paliers successifs, à 20 et 15 mg, la durée totale du traitement n'étant jamais inférieure à vingt jours, même lorsqu'un résultat clinique rapide avait été obtenu.

La dose totale de delta-cortisone n'était donc jamais inférieure à 500 mg. Elle était parfois nettement plus élevée dans les cas, de beaucoup les moins fréquents, où l'ictère se prolonge sous corticothérapie. Dans ces cas, le traitement a toujours été poursuivi à la dose de 20 à 25 mg, jusqu'à disparition complète de l'ictère et retour à la normale de la courbe des transaminases.

Les résultats d'ensemble de cette corticothérapie ont été favorables, et l'évolution rapide vers la guérison a été la règle. Nous ne détaillerons pas ces résultats, dans ce travail uniquement consacré à l'étude des rechutes.

Sur les 60 malades ainsi traités, *nous n'avons observé qu'une seule rechute*, ce qui confirme entièrement les résultats de la littérature exposés ci-dessus.

Nous ferons état, par ailleurs, d'une évolution prolongée sous corticothérapie qui comporte des enseignements intéressants.

Voici ces deux observations.

OBSERVATION I

M. Kh..., vingt-trois ans, manœuvre, est hospitalisé le 11 mars 1957 à l'occasion d'un ictère. Celui-ci a débuté une semaine plus tôt, précédé d'une période d'asthénie très marquée, d'anorexie totale, puis de douleurs de l'hypocondre droit avec vomissements alimentaires.

A son entrée, le malade est très fatigué, porteur d'un ictère jaune franc avec cholurie. La rate est nettement augmentée de volume, le foie n'est pas palpable.

Le bilan fonctionnel, à l'entrée, donne les résultats suivants :

Mac Lagan : 65 unités Vernes Hanger : ++ Gros : 1,4
Red colloïdal test : 5 Glycémie : 0,69 g
Cholestérol : 0,85
Galactosurie provoquée : 20‰ = 11,5; 6‰ = 1,5; 0 = 0.
Electrophorèse : augmentation nette des gamma-globulines

Le malade est traité par la delta-cortisone (30 mg par jour) au septième jour de son ictère. Malgré une diurèse importante au cinquième jour du traitement, le déjaunissement est très progressif, et l'asthénie ne s'améliore que très lentement. Ce n'est que le 29 mars (dix-septième jour du traitement) que l'ictère s'efface vraiment, bien que le taux de la bilirubinémie reste encore au-dessus de la normale. Le bilan fonctionnel est alors le suivant :

Mac Lagan : 32 unités Vernes Hanger : +
Kunkel : 36 unités Vernes
Red colloïdal : 4
Cholestérol total : 1,55; estérifié : 0,95; rapport : 0,64
Galactosurie provoquée : positive
Protides : 65; sérine : 35; globulines : 30. S/G = 1,17

Une ponction-biopsie du foie est pratiquée à cette date (29 mars 1960) : elle révèle l'existence de discrètes lésions cellulaires disséminées (pynose, clarification) et coexistant avec une discrète, mais incontestable, sclérose péri-portale, assez riche en éléments inflammatoires.

Devant ces résultats, l'hormonothérapie est poursuivie encore vingt jours (soit trente-sept jours en tout) à la dose de 30 mg pendant quinze jours, puis à doses progressivement décroissantes.

Le malade quitte le service le 21 avril 1957, en bon état, ayant refusé une nouvelle ponction-biopsie. Il est revu le 19 mai 1957, asthénique et anorexique, se plaignant de douleurs sous-costales droites. Une nouvelle exploration fonctionnelle est prescrite, mais le malade est perdu de vue.

Il est admis à nouveau le 5 juillet 1957, en pleine rechute ictérique, survenue alors qu'il était hospitalisé à Villejuif pour un état dépressif. L'ictère est plus intense que lors du premier épisode. La rate est très

nettement augmentée de volume. L'asthénie est profonde. Un bref épisode de torpeur est rapidement jugulé par deux perfusions veineuses de 20 g de glutamate de magnésium.

Bilan fonctionnel :

Mac Lagan : 31 unités Vernes Hanger : + + +
Gros : 1,05 Kunkel : 46 unités Vernes
Red colloïdal : 4
Protides : 65 g; S/G 36/32 = 1,12
Cholestérol : 1,25
Prothrombine : 59 %

Une nouvelle ponction-biopsie échoue malheureusement, aucun fragment de tissu hépatique n'ayant pu être prélevé.

Le traitement par la delta-cortisone est repris à la dose de 40 mg par jour, et la rétrocession de l'ictère est obtenue très rapidement. Le malade quitte malheureusement le service, déjauni, après trois semaines de traitement. Il est dès lors perdu de vue.

En résumé, il s'agit d'une rechute observée deux mois après la fin du traitement, chez un malade correctement traité.

Cette observation mérite cependant quelques commentaires. Tout d'abord, il s'est agi d'une forme sévère, tant sur le plan clinique que sur le plan biologique (chute du cholestérol en particulier), et l'on peut se demander si la dose d'attaque de 30 mg, suffisante dans les formes habituelles, n'aurait pas gagné à être plus élevée. C'est ce que nous avons fait par la suite, dans les cas où le tableau clinique ou biologique montrait des signes de gravité (doses d'attaque de 40 à 50 mg).

D'autre part, le terrain était défavorable, et l'éthylisme certain, ce sujet reconnaissant boire 4 litres de bière par jour depuis plusieurs mois. Il est fort possible que les discrètes lésions de sclérose périportale révélées par la ponction-biopsie aient préexisté à la poussée d'hépatite virale.

Notre unique cas de rechute vraie, observé sur une série de 60 malades, concerne donc une forme assez particulière, au cours de laquelle une atteinte hépatique antérieure à l'hépatite virale peut être fortement soupçonnée.

L'observation qui suit n'est pas une véritable rechute, mais un cas d'évolution prolongée malgré la corticothérapie.

OBSERVATION II

M. Br..., trente-trois ans, chaudronnier, est hospitalisé à Lariboisière le 29 août 1960 pour un ictère d'allure virale apparu trois jours auparavant, et précédé d'une période prodromique avec asthénie, anorexie, nausées et urticaire. A noter une brève poussée fébrile à 38°5.

Il s'agit d'un ictère franc, avec foie très légèrement débordant, rate non palpable, sels et pigments biliaires dans les urines.

Exploration fonctionnelle :

Bilirubinémie : 116 mg

Protides : 73 g; sérine : 41; globuline : 32. Rapport = 1,30

Mac Lagan : 34 unités Meunier Kunkel : 37 unités Meunier

Gros : 2,6

Cholestérol : 2,40; estérifié : 1,10. Rapport = 0,46

Phosphatase alcaline : 1,5 unité Bodansky

Electrophorèse : albumine : 50 %; globulines α_1 : 4 %; α_2 : 7 %;

β : 16 %; γ : 23 %

Prothrombine : 100 %

Transaminases : S.G.O.T. : 88 unités; S.G.P.T. : 116 unités

Il y a donc un minimum de perturbations fonctionnelles, et l'hépatite se révèle avant tout par l'élévation des transaminases et l'inversion de leur rapport.

Le malade est mis à un traitement comportant 30 mg de delta-cortisone par jour. Il commence rapidement à déjaunir et présente dès le sixième jour une crise urinaire (3 litres). Le 9 septembre, la delta-cortisone est baissée à 25mg; à 20 mg le 20 septembre; à 10 mg le 24 septembre. Cependant, à partir de cette date, le subictère persiste (bilirubinémie entre 60 et 70 mg) avec présence de pigments dans les urines. Le malade accuse à nouveau une certaine asthénie, il se plaint de douleurs de l'hypocondre droit. Un dosage des transaminases, pratiqué le 21 septembre 1960, donne les résultats suivants :

S.G.O.T. : 52 unités; S.G.P.T. : 116 unités

La delta-cortisone est alors prescrite à nouveau à la dose de 30 mg par jour, sans amélioration apparente bien nette. Le subictère persiste, et surtout, le 2 et le 3 octobre, le malade accuse des douleurs assez vives qui font remettre le diagnostic en question.

C'est pourquoi une ponction-biopsie est pratiquée le 13 octobre 1960. Elle montre des lésions d'ordre purement cellulaire, avec de grosses irrégularités dans la taille des cytoplasmes et des noyaux, et, en certaines zones, des altérations plus prononcées avec disparition de la morphologie trabéculaire et homogénéisation des cytoplasmes cellulaires. La rétention biliaire est très discrète. Il n'y a pas le moindre processus scléreux, ni au niveau des espaces portes, ni dans la région centro-lobulaire. Il s'agit donc bien d'une hépatite prolongée simple, avec persistance de lésions cellulaires, mais sans développement d'un processus cirrhogène.

Devant ce résultat, la dose de delta-cortisone est portée à 40 mg par jour, et cette fois, l'amélioration est rapide, et le jaunissement complet obtenu en une semaine. Cependant, la courbe des transaminases ne baisse que lentement (S.G.O.T. : 30 unités; S.G.P.T. : 70 unités le 31 octobre 1960) et ce malade est maintenu sous corticothérapie prolongée, d'ailleurs bien supportée. L'évolution actuelle paraît très favorable.

Nous avons rapporté cette observation, malgré le manque de recul, car elle comporte des déductions intéressantes. Il s'agissait d'une forme d'allure clinique bénigne, traitée selon notre schéma habituel, avec un bon résultat initial. Cependant, on a eu le tort de baisser la dose alors que le malade demeurait subictérique et que le taux de ses transaminases n'avait pas encore amorcé sa chute. Dès lors, l'ictère s'est stabilisé de longues semaines, la reprise d'un taux de 30 mg s'est avérée insuffisante, tandis que l'amélioration s'avérait enfin rapide lorsqu'on a atteint 40 mg. Ceci prouve bien que le schéma thérapeutique de la corticothérapie dans les hépatites virales ne doit pas être rigide, qu'il doit être revu dans chaque cas particulier et que dans certaines formes d'apparence bénigne une dose d'attaque de 30 mg n'est probablement pas suffisante. L'évolution doit donc toujours être suivie de près pendant le traitement. Nous avons aujourd'hui un guide fidèle qui permet de suivre biologiquement le degré de l'atteinte cellulaire : c'est le dosage des transaminases. Il convient d'en tenir

le plus grand compte, et de réajuster la dose de delta-cortisone lorsque le taux des transaminases demeure élevé, alors même que s'améliorent les autres signes cliniques et biologiques.

— II —

Rechutes après corticothérapie insuffisante

A côté de la statistique rapportée ci-dessus, et qui a trait aux malades traités de façon systématique selon un schéma thérapeutique établi à l'avance, nous avons eu l'occasion d'observer 6 cas de rechutes, dont certaines sévères, survenues chez des sujets ayant reçu des doses hormonales insuffisantes lors de leur poussée ictérique initiale, parfois du fait de l'indocilité ou de l'insouciance de ces patients.

Voici ces six observations.

OBSERVATION III.

M. H... est admis le 26 octobre 1956 à l'Hôpital de Bicêtre, dans le service du Docteur LERBOULLET, pour un ictère d'allure assez sévère précédé d'une période pré-ictérique franchement fébrile avec gros troubles digestifs et courbatures intenses. A noter une épistaxis abondante à ce moment. L'ictère est intense, le foie nettement augmenté de volume, de même que la rate.

Les épreuves biologiques suivantes sont pratiquées :

Bilirubinémie : 124 mg

Protides : 81; sérine : 43; globuline : 38. Rapport = 1,10

Cholestérol : 1,50; estérifié : 0,9. Rapport = 0,6

Prothrombine : 75 %

Electrophorèse : ascension des gamma-globulines

Mac Lagan : 63 unités Meunier Gros : 1,6 Hanger : ++

Kunkel : 46 unités Meunier

Red colloïdal : 5

Galactosurie provoquée : 45,2 ‰; 27,1 ‰; 4,1 ‰

Traitement banal, sous corticothérapie.

L'état du malade ne s'améliore pas, l'ictère persiste

Le 21 novembre 1956 (au vingt-huitième jour de l'ictère), le malade est mis à la delta-cortisone, à la dose de 40 mg par jour. Ce traitement amène une régression nette de l'ictère dès le sixième jour, une diminution de volume du foie, et surtout de la rate, qui paraît fondre littéralement, et n'est plus perçue que dans les très grandes inspirations.

Malheureusement, au septième jour du traitement, alors que la dose de delta-cortisone a été ramenée à 30 mg, apparaissent brusquement des troubles psychiques, qui prennent rapidement l'allure d'un grand délire de persécution. La corticothérapie est alors cessée brusquement, et les phénomènes délirants s'amendent en quarante-huit heures, ce qui montre bien la responsabilité de l'hormonothérapie dans leur apparition.

Le malade, dès lors, reste subictérique pendant quelques semaines. Le 7 janvier 1957, brusque rechute de l'ictère, accompagnée de douleurs dans l'hypocondre droit, de douleurs articulaires diffuses, d'asthénie marquée, et d'une nouvelle augmentation de volume du foie et de la rate dans les jours qui suivent.

La ponction-biopsie montre à cette date des lésions cellulaires modérées, mais indiscutables (homogénéisation, cytolyse), sans systématisation précise, et l'existence d'une sclérose péri-portale encore modeste, mais indiscutable, tendant déjà à prendre une disposition pénicillée et à disloquer les travées cellulaires. Cette sclérose est très riche en éléments inflammatoires.

Devant ces lésions menaçantes, faisant craindre une évolution cirrhogène, on se décide à tenter la reprise de la corticothérapie, le 10 janvier 1957, à la dose de 30 mg. Celle-ci entraîne à nouveau une atténuation rapide de l'ictère. Malheureusement, au septième jour du traitement, apparaît, cette fois encore, un grand épisode délirant qui oblige à l'interruption définitive du traitement. Le malade quitte le service, toujours subictérique, quinze jours plus tard.

En résumé, rechute tardive, cinq semaines après l'arrêt de la corticothérapie, chez un patient traité tardivement (vingt-huitième jour) et de façon très écourtée (sept jours de traitement; dose totale : 240 mg); ajoutons que la delta-cortisone a dû être stoppée brutalement, sans doses dégressives. Toutes

les conditions étaient ici réunies pour favoriser une rechute. Notons que, dans cette observation (la seule de ce type que nous ayons observée), l'interruption du traitement est la conséquence d'un accident thérapeutique.

Il convient de souligner que, dans ce cas, la rechute a été sévère, la ponction-biopsie ayant montré l'existence de lésions d'hépatite chronique à tendance cirrhogène. Toutefois, étant donnée la mise en œuvre tardive du traitement, on peut se demander si ces lésions ne préexistaient pas à la corticothérapie.

OBSERVATION IV

M. At..., quarante-deux ans, est hospitalisé le 9 décembre 1955 pour un ictère franc, apyrétique, datant de vingt-trois jours. Le foie est nettement augmenté de volume, la rate n'est pas grosse. L'état général est bon.

Mac Lagan : 61 unités Meunier Hanger : ++ Gros : 1,8

Kunkel : 102 unités Meunier

Cholestérol : 2,15; estérifié : 0,50. Rapport = 23,5 %

Prothrombine : 40 %

Protides : 82; sérine : 44; globulines : 37. Rapport = 1,2

Galactosurie : 35 ‰; 27 ‰; 10 ‰

En résumé, ictère par hépatite assez banal, vu à la quatrième semaine, et paraissant bénin (mise à part toutefois la chute du rapport d'estérification du cholestérol).

La ponction biopsie (12 décembre 1955) montre un certain nombre de cellules hépatiques sensiblement altérées (noyaux pycnotiques; protoplasme granuleux). Il existe par ailleurs une infiltration interstitielle diffuse par des éléments inflammatoires.

A partir du 14 décembre, le malade est mis à la corticothérapie, sous forme de cortisone à la dose de 100 mg par jour. L'évolution est favorable, le déjaunissement rapide. Au quatorzième jour du traitement, le bilan est le suivant :

Mac Lagan : 18 Hanger : + Kunkel : 27

Cholestérol : 3,30; estérifié : 1,30. Rapport = 39 %

Protides : 78; sérine : 39; globulines : 39. Rapport = 1

Ponction-biopsie : grosse amélioration ; persistance de quelques altérations cellulaires (cellules clarifiées) ; rares éléments inflammatoires interstitiels.

Malheureusement, ce malade interrompt brusquement le traitement et quitte l'hôpital.

Il sera revu cinq mois plus tard (fin mai 1956) à l'occasion d'une rechute subictérique. Celle-ci s'accompagne d'un foie augmenté de volume et de consistance dure. A cette date, le bilan fonctionnel est favorable. Les tests de floculation demeurent normaux. Seule la galactosurie est perturbée.

Par contre, la ponction-biopsie révèle des lésions importantes : il n'y a plus de lésions cellulaires, mais il s'est développée une sclérose très dense, infiltrante, à point de départ péri-portal. Cette sclérose tend à dissocier les travées hépatiques. Elle contient de très nombreux éléments inflammatoires, et l'on y décèle des pseudo-canalicules biliaires.

En résumé, l'intérêt de cette observation tient surtout à une bonne observation de l'évolution anatomique grâce à trois ponctions-biopsies. Sous l'effet d'une corticothérapie à doses modestes, un bon résultat a tout d'abord été obtenu, avec régression très nette des lésions parenchymateuses, mais non pas guérison complète. Le traitement ayant été précocement interrompu, on assiste cinq mois plus tard à une rechute, dont la ponction révèle la gravité en montrant de façon indiscutable une évolution cirrhogène.

OBSERVATION V

M. R... Jean, trente ans, est hospitalisé à Lariboisière le 3 mars 1960 pour un ictère à rechute.

La première poussée ictérique date du 20 janvier 1960, précédée par des nausées et des maux de tête. Il est alors hospitalisé à Beauvais, pour une jaunisse assez légère. On lui prescrit 20 mg de delta-cortisone par jour pendant quatre jours. Sous l'effet de ce traitement, il déjaunit et la delta-cortisone est arrêtée. Huit jours après cet arrêt du traitement, il jaunit à nouveau, de façon plus intense que la première fois.

On lui redonne de la delta-cortisone pendant deux jours, puis, comme il déjàunit de nouveau, on arrête une seconde fois ce traitement. Il quitte l'hôpital le 28 février, pratiquement guéri.

Deux jours après sa sortie, nouvelle rechute, à l'occasion de laquelle il est hospitalisé à Lariboisière. Il présente un ictère léger, avec pigments biliaires dans les urines, sans gros foie ni grosse rate. Son état général est bon.

Bilan fonctionnel :

Protides : 61; sérine : 34; globuline : 27. Rapport = 1,3

Mac Lagan : 4 unités Meunier Kunkel : 45 unités Meunier

Gros : 2,5

Cholestérol : 1,90; estérifié : 1,15. Rapport = 0,60

Phosphatases alcalines : 1 unité Bodansky

Galactosurie provoquée : 18,8‰; 0; 0

Transaminases : S.G.O.T. : 60 unités; S.G.P.T. : 80 unités

Bilirubinémie : 65 mg

Il s'agit donc d'une hépatite bénigne, avec tests de floculation normaux, mais galactosurie positive et transaminases modérément élevées.

La laparoscopie montre, d'ailleurs, un foie de coloration et de surface normales. La ponction-biopsie ne retire qu'un fragment minime qui n'est en fait qu'un lambeau de capsule.

Devant cette allure bénigne, on décide de surseoir à une reprise de la corticothérapie, car il serait nécessaire d'appliquer à ce malade un traitement de trois semaines. De fait, la guérison est très rapide.

Voici le bilan du 25 mars 1960 :

Bilirubinémie : 10 mg

Tests de floculation normaux

Transaminases : S.G.O.T. : 30 unités; S.G.P.T. : 25 unités

En résumé, observation très démonstrative : deux rechutes, toutes deux heureusement bénignes, quelques jours après la prise de doses très faibles (80 mg en quatre jours, puis 40 mg en deux jours). Il aurait été certainement préférable de s'abstenir de toute corticothérapie chez cet homme.

OBSERVATION VI

M. Bi..., vingt-quatre ans, externe des hôpitaux, présente le 8 octobre 1957 un ictère d'allure bénigne, précédé d'une phase pré-ictérique nette avec arthralgies et troubles digestifs. Aucun examen complémentaire n'est pratiqué. Au troisième jour de l'ictère, il prend 20 mg de delta-cortisone par jour pendant cinq jours, et obtient ainsi un déjaunissement rapide qui lui permet de concourir à l'internat. Le traitement est alors arrêté.

Six jours plus tard, nouvelle poussée ictérique, également d'allure bénigne, traitée de la même façon : 20 mg pendant quatre jours. Nouvelle rechute huit jours plus tard, à l'occasion de laquelle il est examiné.

Il s'agit d'un ictère modéré, sans gros foie ni grosse rate, avec pigments biliaires dans les urines. Les tests de floculation sont franchement positifs.

Le malade est alors soumis à une corticothérapie correcte, suivant le schéma habituel, et l'évolution se fait sans incidents vers la guérison.

En résumé, observation calquée sur la précédente.

OBSERVATION VII

M. Gr..., quarante-deux ans, est hospitalisé à Lariboisière le 30 mars 1960 pour un ictère.

Le début remonte au 15 février, date à laquelle est apparu un ictère rapidement intense, précédé d'épigastralgies et de nausées. Le malade est traité, dès le troisième jour de son ictère, par la delta-cortisone à la dose de 30 mg pendant cinq jours, puis de 25 mg pendant cinq jours (dose totale : 275 mg). Le traitement est alors stoppé brutalement. Sous l'effet de ce traitement, le malade déjaunit, mais très incomplètement, et vers le 8 mars, c'est-à-dire dix jours après l'arrêt du traitement, l'ictère fonce à nouveau et se prolonge ensuite sans changement.

Nous le voyons après trois semaines d'évolution de la rechute, six semaines après le début de l'ictère. La jaunisse est assez intense, le foie déborde de quatre travers de doigt. Il n'y a pas de splénomégalie.

Bilirubinémie : 210 mg

Protides : 62; sérine : 31; globuline : 31. Rapport = 1

Mac Lagan : 95 unités Meunier Kunkel : 62 Gros : 1,6

Prothrombine : 62 %

Cholestérol : 2,15; estérifié : 0,55. Rapport = 0,26

Galactosurie : 35 ‰; 22 ‰; 0

Transaminases : S.G.O.T. : 100 unités; S.G.P.T. : 120 unités.

Laparoscopie :

Foie hypertrophié de façon diffuse, de surface rouge, inflammatoire, avec épaissement de la capsule de Glisson. En certains points, il semble exister des zones déprimées, d'aspect cicatriciel.

Ponction-biopsie :

Discret élargissement scléreux des espaces portes. Plages de sclérose sans systématisation précise le plus souvent, mais parfois aussi centrolobulaires. Cette sclérose est manifestement faite de l'épaississement de la trame réticulinique préexistante, mais collabée à la suite de la destruction cellulaire. Il est certain qu'il s'agit de lésions post-nécrotiques, mais on ne peut en apprécier l'étendue sur ces fragments. Le parenchyme proche ne présente pratiquement aucun signe de régénération hyperplasique.

Il s'agit donc d'une rechute sévère avec perturbations biologiques importantes et lésions d'hépatite subaiguë inflammatoire à tendance cirrhogène.

Un traitement par la delta-cortisone est alors institué, à la dose de 40 mg par jour, à partir du 4 avril 1960. Le résultat clinique est rapidement favorable. Le déjaunissement est progressif et la diurèse atteint 3 litres le 11 avril. Le 16 avril, le malade n'est plus ictérique, mais le foie est encore augmenté de volume.

En raison des constatations anatomiques, le traitement est continué, sans ennui, à la dose de 40 mg pendant soixante-cinq jours. La dose est diminuée progressivement et la corticothérapie est arrêtée le 2 juin 1960. Dose totale : 2.750 mg de delta-cortisone. En fin de traitement, le foie avait repris ses dimensions normales.

Bilan du 26 avril 1960 :

Protides : 67; sérine : 38; globulines : 29. Rapport = 1,3

Mac Lagan : 84 Kunkel : 46 Gros : 1,7

Prothrombine : 100 %

Cholestérol : 2,40; estérifié : 1,65. Rapport = 0,69

Bilirubinémie : 26 mg

Transaminases : S.G.O.T. : 25 unités; S.G.P.T. : 85 unités

Bilan du 1^{er} juin 1960 :

Protides : 68; sérine : 41; globuline : 27

Mac Lagan : 7 Kunkel : 31 Gros : 2,3

Cholestérol : 2,30; estérifié : 1,15. Rapport = 0,50

Bilirubinémie : 9 mg

Galactosurie : 40 ‰; 20 ‰; traces

B.S.P. : 15 mn 22 ‰; 45 mn 5 ‰

Transaminases : S.G.O.T. : 25 unités; S.G.P.T. : 15 unités.

Une seconde laparoscopie est pratiquée en fin de traitement. Elle montre une surface hépatique de coloration et de relief à peu près normaux, avec cependant par places des zones un peu déprimées.

La ponction-biopsie montre la persistance de foyers nécrotiques parcellaires centro-lobulaires, sclérosés autour des veines sus-hépatiques un peu dilatées. Cette sclérose n'est pas inflammatoire; elle ne paraît pas évolutive. La trame est globalement épaissie; quelques tractus fibreux morcellent irrégulièrement le parenchyme. On note quelques signes discrets de régénération. Les cellules sont riches en glycogène. En conclusion, il s'agit d'une sclérose post-hépatitique paraissant actuellement fixée.

En résumé, cette observation est intéressante, car la dose de delta-cortisone prescrite lors du premier épisode (275 mg), peut paraître assez importante. Mais cette dose a été donnée en dix jours, et le traitement brusquement stoppé : plus que la dose totale, c'est la brièveté du traitement qu'il convient d'incriminer ici. Cette observation s'inscrit contre l'usage des traitements courts préconisés par certains (COLSON).

D'autre part, la rechute a été sévère et marquée par un processus d'hépatite à tendance cirrhogène. La reprise de la corticothérapie à doses fortes et prolongées a permis une évolution favorable, bien suivie en particulier par la courbe des transaminases. Néanmoins, il persistait en fin de traitement des lésions scléreuses d'hépatite chronique, d'allure inactive certes, mais dont nous ignorons malgré tout le potentiel évolutif. L'avenir de ce malade doit être réservé.

OBSERVATION VIII

Mme L..., cinquante-six ans, a présenté en mars 1960 un épisode de suppuration pulmonaire sévère traité par antibiothérapie, et à l'occasion duquel on a pratiqué deux perfusions de plasma. Le 1^{er} mai, débute un ictère, peut-être à virus B. L'asthénie est marquée. Le foie sensible. Les tests de floculation positifs. La malade est alors traitée, dès les premiers jours de l'ictère, par la delta-cortisone. La dose prescrite est de 30 mg, mais la malade, inquiète des accidents possibles de cette médication, ne prend que la moitié de la dose, soit 15 mg, et encore semble-t-il de façon assez irrégulière. Elle déjaunit cependant en quinze jours, mais l'asthénie persiste, de même que l'anorexie. Le 1^{er} juin, un subictère réapparaît, très discret certes, mais allant de pair avec une recrudescence des troubles digestifs.

Bilan du 4 juin 1960 :

Bilirubinémie : 32 mg

Mac Lagan : 45 unités Vernes Gros : 1,5 Hanger : + + +

Transaminases : S.G.O.T. : 200 unités; S.G.P.T. : 280 unités.

Devant la répugnance de la malade pour la delta-cortisone, on prescrit 24 mg par jour de triamcinolone, ce traitement étant poursuivi à longue échéance du fait de la persistance d'un taux élevé de transaminases. C'est ainsi qu'après deux mois de traitement, alors que la réaction de Mac Lagan est à 27 unités Vernès, les transaminases se maintiennent à 90 unités S.G.O.T. et 200 unités S.G.P.T. Ce n'est qu'à partir du début du mois de septembre qu'elles baissent franchement, alors que la bilirubinémie est depuis longtemps revenue à la normale S.G.O.T. 30 unités; S.G.P.T. 23 unités. Le traitement est alors arrêté, après quelques jours à doses dégressives. Il a duré quatre mois, et la malade a reçu 2,880 mg de triamcinolone. En fin de traitement, l'état général est bon; la guérison paraît totale.

En résumé, il s'agit ici d'une rechute succédant à un traitement à doses très faibles et prises de façon irrégulière. Cette rechute, très peu ictérigène, a été marquée surtout par une atteinte de l'état général et une élévation assez considérable des transaminases. L'évolution a été prolongée, et la durée du

traitement a été guidée avant tout par la courbe de ces enzymes. La guérison clinique a été obtenue, mais devant une évolution aussi prolongée, on peut regretter qu'il n'y ait pas eu de contrôle anatomique.

* *

Les 6 cas de rechute que nous avons eu l'occasion d'observer concernent tous des patients chez lesquels le traitement initial (par la delta-cortisone cinq fois, par la cortisone une fois) avait été soit très insuffisant quant aux doses quotidiennes et à la dose totale, soit très écourté. Ajoutons que dans 2 cas, la mise en œuvre de ce traitement avait été tardive. Ces observations confirment donc pleinement les conclusions auxquelles nous avait permis d'aboutir la revue générale des publications sur ce sujet.

Par ailleurs, nos observations nous permettent de souligner *la gravité possible* des rechutes après corticothérapie. C'est là une notion qui ne ressort pas de la littérature, la majorité des rechutes publiées ayant eu une évolution bénigne, que l'on ait ou non repris la corticothérapie. Il est vrai qu'un certain nombre d'entre elles ne comportent pas de vérification anatomique.

Sur les 6 rechutes que nous venons d'étudier, 4 ont présenté une allure clinique sévère ou prolongée. Dans 3 de ces cas, il existait des lésions importantes, suivies par ponction-biopsie (nous regrettons que celle-ci n'ait pas été pratiquée dans le quatrième) :

- dans un cas, la rechute a abouti à la constitution d'une cirrhose post-hépatique indiscutable;
- dans un autre, elle s'est traduite par des lésions d'hépatite chronique à tendance sclérosante;
- dans le troisième enfin, une hépatite du même type, observée au cours de rechute, semble avoir perdu son potentiel évolutif grâce à une corticothérapie prolongée, mais le malade reste porteur de séquelles scléreuses importantes.

— III —

Hépatites virales apparues sous corticothérapie

Nous relaterons enfin très brièvement 2 observations qui ne concernent pas des rechutes, mais qui mettent bien en valeur l'inefficacité des doses faibles et l'importance de leur réajustement dans l'évolution des hépatites. Il s'agit de 2 cas dans lesquels une hépatite est apparue alors que le malade était, pour une autre cause, soumis à une corticothérapie à doses faibles. Celle-ci n'empêcha nullement l'apparition de l'ictère. Mais il suffit ensuite d'augmenter la posologie dans les proportions habituelles pour obtenir une rétrocession rapide de celui-ci.

OBSERVATION IX

Madame L..., cinquante-quatre ans, reçoit en mars 1959 15 mg par jour de delta-cortisone à l'occasion d'un état d'asthénie avec hypotension étiquetté insuffisance surrénale. Alors qu'elle est soumise à ce traitement depuis une vingtaine de jours, apparaît un ictère bénin, de moyenne intensité, avec foie un peu augmenté de volume et sensible. La malade est vue au cinquième jour de l'ictère. Les tests de floculation sont nettement positifs. La dose de cortancyl est portée à 30 mg. L'évolution est dès lors favorable et le déjaunissement rapide.

OBSERVATION X

Monsieur R..., quarante-neuf ans, présente le 2 avril 1958 un syndrome arthralgique fébrile pour lequel on lui prescrit 10 mg de delta-cortisone par jour. Au septième jour du traitement apparaît un ictère qui présente tous les caractères d'un ictère par hépatite. L'affection pour laquelle il avait été traité n'était autre, en réalité, qu'un rhumatisme pré-ictérique. La dose de delta-cortisone ayant été portée à 30 mg, l'évolution ultérieure fut rapidement favorable.

Ces 2 observations sont à rapprocher d'un cas analogue cité par MAINGUET et CAROLI, et qui concerne un malade traité par 10 mg de delta-hydrocortisone pour une sprue. Il apparut un ictère en cours de traitement, et il suffit de porter la dose à 25 mg pour le voir disparaître.

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Un certain nombre de directives thérapeutiques pratiques découlent des faits que nous venons d'exposer.

1° Nous n'avons pas à prendre parti ici pour ou contre le traitement hormonal systématique de toutes les hépatites virales. De nombreux arguments peuvent en effet être mis en avant en faveur de chacune de ces positions. Nous pouvons seulement dire que la crainte des rechutes ne doit pas constituer un argument contre la corticothérapie, à la condition que celle-ci soit correctement prescrite.

2° Seuls les traitements à doses faibles ou les traitements écourtés prédisposent aux rechutes. Il est donc de grande importance de prescrire des doses assez fortes pendant un temps suffisant. On peut admettre les règles impératives suivantes :

- une dose d'attaque de 30 mg de delta-cortisone ou de delta-hydrocortisone;
- un traitement comportant des doses dégressives par paliers successifs dont la durée totale ne sera jamais inférieure à vingt jours;
- une dose totale qui ne sera jamais inférieure à 500 mg.

Ce traitement standard est susceptible de modifications adaptées à chaque cas. Dans les formes sévères, tant sur le plan clinique que sur le plan biologique, il convient d'utiliser une dose d'attaque minima de 40 mg. Dans les formes, assez rares, qui se prolongent anormalement sous corticothérapie, l'élévation de la dose prescrite suffira souvent à amener la guérison. Le traitement ne sera jamais arrêté avant que le

déjaunissement complet ait été obtenu (sauf, bien entendu, en cas d'incidents thérapeutiques nécessitant cet arrêt, éventualité d'ailleurs exceptionnelle).

La courbe des transaminases constitue le meilleur test pour suivre l'évolution chez ces malades. Il n'est pas indiqué d'arrêter le traitement tant que leur taux reste franchement élevé.

3° Il est également important de commencer le traitement le plus tôt possible après le début de l'ictère.

4° L'A.C.T.H. et la cortisone doivent être abandonnées au profit de la delta-cortisone et de la delta-hydrocortisone.

En ce qui concerne la triamcinolone, nous manquons de recul pour juger de son action dans l'hépatite virale.

5° Les rechutes après corticothérapie insuffisante ou mal prescrite peuvent être sévères. Elles sont parfois l'amorce d'une évolution cirrhogène. Mieux vaut l'abstention de toute corticothérapie qu'une corticothérapie incorrecte.

6° Lorsqu'une rechute survient en cours de traitement hormonal, c'est une indication impérative à l'augmentation des doses et à la prolongation du traitement.

7° En présence d'une rechute tardive, il est nécessaire de reprendre la corticothérapie à doses élevées. Si l'ictère ne cède pas rapidement, il faut se méfier d'une évolution vers l'hépatite chronique, voire même vers la cirrhose. La laparoscopie et la ponction-biopsie du foie sont alors formellement indiquées.

CONCLUSIONS

Le présent travail, consacré à l'étude des rechutes survenant au cours du traitement de l'hépatite infectieuse virale par les corticoïdes, comporte :

- une étude critique de la littérature médicale;
- un exposé de nos observations personnelles.

Il nous a permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

I. — Les rechutes, relativement fréquentes au cours des traitements par l'A.C.T.H. ou la cortisone, sont beaucoup plus rares avec la delta-cortisone ou la delta-hydrocortisone.

II. — Elles surviennent chez les malades traités de façon insuffisante :

- dose d'attaque trop faible;
- traitement écourté;
- traitement arrêté de façon brutale, sans doses progressivement dégressives.

Le début tardif du traitement, après le second septénaire, constitue également un facteur favorisant.

Six observations personnelles confirment ces notions.

III. — Ces rechutes peuvent être sévères. Sur 6 cas personnels, nous comptons deux hépatites chroniques et une cirrhose post-hépatitique.

L'abstention de tout traitement hormonal est donc préférable à la mise en œuvre d'une corticothérapie incorrecte.

IV. — Le schéma thérapeutique suivant peut être proposé :

- dose d'attaque de 30 mg de delta-cortisone ou de delta-hydrocortisone;
- doses dégressives par paliers successifs;
- durée du traitement de vingt jours au minimum;
- dose totale de 500 mg au minimum.

Sur 60 malades ainsi traités, nous n'avons observé qu'une seule rechute, survenue chez un alcoolique.

V. — Ce traitement doit cependant être adapté à chaque cas particulier. La courbe de la bilirubinémie et celle des transaminases en constituent les meilleurs guides.

VI. — La survenue d'une rechute est une indication à la mise en œuvre d'un traitement par la delta-cortisone à doses élevées.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DEBRAY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ABLARD (G.), LARCAN (A.), DRY (J.). — Le traitement des hépatites ictériques par les hormones cortico-surrénales. (*Revue Méd. Nancy*, 1956, 81, 841-865.)
- CACHIN (M.), PERGOLA (F.) et TERRIS (G.). — La corticothérapie dans l'hépatite infectieuse. (*Revue Méd. Française*, 1958, 39, 149-157.)
- CAROLI (J.) et DELATTRE (M.). — Faut-il traiter toutes les hépatites ictériques par la cortisone, l'hydrocortisone ou la delta-dehydrocortisone. (*Arch. Mal. App. Dig.*, 1956, 45, 153-180.)
- CASTELLANA. — La prédnisone dans l'hépatite aiguë. (*Giorn. Med. Milit.*, 1956, 106, 729.)
- CATTAN (R.). — Traitement des hépatites à virus par la cortisone. (*Sem. Hôp. Paris*, 1955, 31, 3048.)
- COLBERT, HOLLAND, MEISSLER et KNOWLTON. — L'emploi de l'A.C.T.H. dans l'hépatite à virus. (*New Engl. J. Med.*, 1951, 245, 172-177.)
- COLSON (J.), GARNUNG (M.) et HUGONOT. — La place de la métacortandracine dans le traitement de l'hépatite ictérique. (*Presse Méd.*, 1957, 65, 1903-1904.)
- DEBRAY (Ch.), HARDOUIN (J.), LAUMONIER (R.). — Les ulcérations gastro-duodénales au cours de la Δ -corticothérapie. (*Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1957, 73, 793-801.)
- EVANS (A.), SPRINZ (H.) et NELSON (R.). — A.C.T.H. et cortisone dans le traitement de l'hépatite à virus. (*Ann. Intern. Méd.*, 1953, 38, 1115-1160.)

- EVANS (A.), NELSON (R.), SPRINZ (H.) et CANTRELL (F.). — L'hormonothérapie surrénale dans l'hépatite virale. Effet de la gamma-globuline associée à la cortisone. (*Am. J. Med.*, 1955, 19, 783-789.)
- FRANCHE. — Traitement de l'hépatite épidémique par la cortisone. (*Med. Int. Bucarest*, 1957, 9, 538.)
- FRANZINI et PEROLINI. — Le traitement des hépatopathies par les dérivés corticoïdes. (*Fegato*, 1958, 4, 52-112.)
- HUBER (T.) et WILEY (A.). — La cortisone dans le traitement de l'hépatite infectieuse. (*Ann. Int. Med.*, 1955, 42, 1611.)
- JOHNSON (E.) et BENNET (H.). — L'A.C.T.H. dans le traitement de l'hépatite infectieuse. (*Gastro-Enterology*, 1955, 28, 265-273.)
- KIRKEBY (K.), PALMER (H.), ROMCKE (O.) et SOLEM (J.). — Traitement de l'hépatite aiguë par l'A.C.T.H. (*Gastro-Enterologia*, 1955, 83, 148-156.)
- MAINGUET (P.) et CAROLI (J.). — Etude statistique du traitement des hépatites ictériques aiguës par la delta-hydrocortisone. (*Semaine Hôp. Paris*, 1959, 35, 1974-1986.)
- NABLO (G.). — Traitement de l'hépatite virale aiguë par l'A.C.T.H. (*Acta Med. Scand.*, 1959, 165, 167-171.)
- NELSON (R.). — Indications de la cortisone dans l'hépatite virale aiguë. (*Ann. Int. Med.*, 1957, 46, 685-695.)
- ORLANDI et MARRI. — La triamcinolone dans le traitement de l'hépatite virale. (*Minerva Med.*, 1959, 50, 2182.)
- RIFKIN, MARKS et HAMMERMAN. — A.C.T.H. et cortisone dans l'hépatite du sérum homologue. (*Arch. Int. Med.*, 1952, 89, 32-48.)
- SIEDE (W.) et KAMP (A.). — Le traitement de l'hépatite virale par les corticoïdes. (*Dtsch. Med. Wochsch.*, 1960, 85, 333-341.)
- SIEGENTHALER (W.) et ZUBER (G.). — Le traitement de l'hépatite épidémique par la prednisolone. (*Schweiz. Med. Woch.*, 1955, 85, 1051.)

- SBOROV (V.), BLUEMLE (L.), NEEFE (J.) et GYORGY (P.). — Utilité de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans les maladies du foie. (*Gastro-Enterology*, 1955, 28, 745-758.)
- TOD (R.). — L'hépatite infectieuse épidémique en Algérie. (*Thèse*, Paris, 1960.)
- VACHON (M.). — Traitement par la cortisone des hépatites aiguës. (*Sem. Hôp. Paris*, 1956, 32, 2498-2499.)
- VACHON, VINCENT, ROBERT et GRANDMOTTET. — Traitement des ictères infectieux prolongés par la cortisone. (*Rev. Lyonn. Méd.*, 1955, 4, 283.)

